

長寿医療研究開発費 2023年度 総括研究報告

フレイル高齢者に対する老年医学・老年栄養学的介入および老年医学の発展に関する研究 (22-4)

主任研究者 佐竹 昭介 国立長寿医療研究センター 老年内科部 (部長)

研究要旨

本研究は、老年医学的・老年栄養学的な観点から、**Intrinsic Capacity** の評価や、高齢者に見られる栄養問題の介入方法を検討するとともに、日本人における悪液質の診断基準を提案するための資料を作成することを目的としている。さらに、日本やアジア地区における老年医学研究を活性化するため、学術会議の開催を支援し、世界的な高齢社会到来に対する研究交流を促進した。

主任研究者

佐竹 昭介 国立長寿医療研究センター 老年内科部 (部長)

分担研究者

荒井 秀典 国立長寿医療研究センター (理事長)

大須賀 洋祐 国立長寿医療研究センター フレイル研究部 (副部長)

前田 圭介 国立長寿医療研究センター 老年内科部 (客員研究員)

戸原 玄 東京医科歯科大学 摂食嚥下リハビリテーション分野 (教授)

中川 量晴 東京医科歯科大学 摂食嚥下リハビリテーション分野 (准教授)

A. 研究目的

本研究の目的は、高齢者に備わった能力の評価方法を検証しその有用性を示すこと、入院高齢者の栄養指標（サルコペニア、低栄養、身体機能）と腸内細菌叢多様性の関連を調査すること、日本人の悪液質の診断基準として重要な、体重減少と体格指数の最適な基準値を見出すためにリアルワールドデータを用いた分析を行うこと、腸内細菌叢改善効果のある発酵食品（漬物）を開発し、摂取（経口および経管）に伴う生体への影響を明らかにすること、とろみ付き炭酸水を用いて、摂食嚥下リハビリテーション領域の統合的介入効果のエビデンスを構築すること、そして老年医学・老年栄養学に関する研究を促進するため、国内の老年医学教室の研究者やアジア地区の老年医学研究者との情報交換や交流を促進するための学術会議を支援することである。

B. 研究方法

研究1：国立長寿医療研究センターロコモフレイル外来に受診する65歳以上の高齢者を対象とし、移動能力、認知能力、栄養状態、心理的能力、感覚能力について評価した。それらを総合的にスコア化し、1年後の健康障害（転倒、骨折、緊急入院、介護度の増悪、死亡）発生との関連性を解析した。

研究2：リハビリテーション治療のため入院中の高齢者を対象として、低栄養や嚥下障害、サルコペニアの有無と、腸内細菌叢の多様性に関連性が認められるか否かを解析する。

研究7：JMDCが保有する医療機関・保険者データセットを入手し、がん、慢性腎臓病、慢性心不全の患者を対象として、体重減少率、Body mass index (BMI) の値と死亡に関して、リアルワールドデータ分析、平滑スプライン曲線、薄板スプライン曲線による解析を実施する。

研究3：発酵漬物開発し、食べやすい形態に調整して咀嚼能率を比較した（研究a）。次いで、腸内環境の変化を解析しその有用性を明らかにすることを明らかにするため、事前研究として開発した発酵食品を健常成人に摂取させてその有用性を確認した後（研究b）、要介護高齢者を対象とし（研究c、継続中）腸内環境の変化を解析する。

研究4：研究対象者数は介入群（炭酸とろみ水）、非介入群（通常のとろみ水）とも30名で計60名とする。言語聴覚士が実施する直接嚥下訓練で、介入群は炭酸とろみ水、非介入群は通常のとろみ水を用いる。とろみの濃度や摂取量、リハビリを行う時間は、通常通り研究対象者の嚥下機能や全身状態に合わせて設定する。3食経口摂取に移行し経口摂取を確立するまでの日数、および在院日数を主要なアウトカムとし、介入の有無による2群間の違いがみられるかをWilcoxon順位和検定を用いて統計学的に比較する。

研究5：老年医学イノベーションフォーラムを名古屋市で開催し、国内・外の老年医学研究室に所属する研究者が参加した。開催様式は、On-siteおよびOnlineのハイブリッド形式で実施した。プログラムは日本語によるセッション、日本人による英語セッション、そして海外研究者による英語セッションの3部構成で開催した。

研究6：アジアフレイルサルコペニア学会がシンガポールで開催され、老年医学研究者を主体とする研究交流が行われた。開催様式は、On-siteによる対面式集会となった。プログラムは7つのPlenary Sessionと6つのシンポジウムが行われた。

（倫理面への配慮）

個々の研究計画について、当センター倫理・利益相反委員会、および分担研究機関の研究倫理審査委員会の承認のもと実施した。

C. 研究結果

研究 1 : 個々の **Intrinsic Capacity(IC)**について、臨床的な観点から 0~2 の 3 段階に分け、その総合点を IC スコアとして算出した。総合的 IC スコアが 1 ポイント増加することにより、オッズ比は 0.75 (95%信頼区間 : 0.64-0.89) となり、健康障害の発生減少と関連した。

研究 2 : 回復期リハビリテーション病棟に入院し、直近 1 週間で抗菌薬治療を受療していない高齢者 (65 歳以上) 158 名がリクルートされ、次世代シーケンサー解析 (細菌 16S rDNA) を実施中である。対象者の背景は、年齢 (中央値) 78 歳、脳卒中既往者 19 名、**Functional Independence Measure** の合計スコア 77 (運動 51、認知 22)、**Mini Nutritional Assessment-Short Form** スコア 8、**Body Mass Index (BMI)** 23.2kg/m²であった。

研究 7 : 癌 (n=48,600) 慢性腎臓病 (n=10,802) および慢性心不全(n=4,862)の DPC データセットを分析した。前 2 者は同様の傾向を示し、**BMI** と死亡ハザードは負の線形上昇の関係にあること、増減問わず体重変化があることは死亡ハザードの上昇リスクであることを認めた。しかし、慢性心不全においては癌や慢性腎不全で見られたような **BMI** 上昇による死亡ハザードの上昇は本研究対象者では見られなかった。

研究 3 : (研究 a) 今回使用した発酵漬物の咀嚼効率は、硬いきざみ食と比較し有意に高かった。また軟菜 (一口大) とは有意な差を認めなかった。(研究 b) 発酵漬物の摂取後、対象者 6 名中 4 名で **Shannon Index** 値の上昇を認めた。(研究 c) 要介護高齢者 2 名の細菌叢解析が終了した。統計学的解析は未実施であるが、2 名とも発酵漬物摂取後に腸内細菌種の増加を認めた。現在 10 名をリクルートしデータ採取を継続している。

研究 4 : 嚥下障害患者 38 名を対象に、先にとろみ付き炭酸飲料を摂取する群と、先に炭酸なしとろみ付き飲料を摂取する群の 2 群にランダムで割り付け、それぞれの試料を摂取させ、摂取状況を評価した。その結果、とろみ付き炭酸飲料は、炭酸なしとろみ付き飲料と比較し、咽頭残留が減少し、嚥下反射がより早いタイミングで生じる知見を得た。

研究 5 : 現地参加者 62 名(内訳 : 国内研究者 48 名、運営スタッフ 9 名、海外研究者 5 名(中国 1 名、韓国 1 名、台湾 3 名))、WEB システム参加者 19 名(国内 : 19 名、海外 : 0 名)の計 81 名であった。発表された演題は、フレイル・サルコペニアに関する研究 5 題、大学の研究内容の紹介 1 題、嚥下障害患者に対する磁力刺激に関する研究が各 1 題ずつであった。海外の発表者からは、各国における老年医学教育の実情の報告が行われた

研究 6 : 2023 年 10 月 27 日~28 日の 2 日にわたり、シンガポールで **Asian Conference on Frailty and Sarcopenia** の学術会議が行われた。荒井が **Plenary Session** で **Addressing Frailty and Resilience in a Super-aging Society** の講演を、前田は **Innovations in Care: Healthcare Settings** で **Diagnostic Criteria for Cachexia by the Asia Working Group for Cachexia** の発表を行った。

D. 考察と結論

高齢者は、加齢に伴い内在能力に陰りが生じ、次第にエネルギー代謝が低下する。その過程に拍車をかけるフレイル、サルコペニア、悪液質の問題を本研究で取り上げた。悪液質については、体重減少や BMI 低下が予後予測因子として重要であることを、日本人のリアルワールドデータにて確認した。この結果は、2023年8月に発表されたアジア人向け悪液質診断基準策定の参考資料として用いられた。

嚥下障害のある人々は、食事内容や形態に制限がかかり、多様性が減少しがちである。これらを少しでも改善するため、嚥下障害のある人が摂取できる発酵漬物を開発し、その安全性や意義について調査を行った。その結果、咀嚼力が低下しても軟菜食相当を摂取していれば同等に摂取できる発酵漬物を、2週間摂取することで腸内細菌の有害菌の減少と細菌叢の多様性増加が認められた。

また、嚥下障害をもつ人々に対し、とろみ付き炭酸飲料水の嚥下介入を行うことで、嚥下機能の改善を促進するか否かについて介入研究を開始し、現在被験者の登録を継続している。これらの介入効果が確認できた場合、嚥下障害患者に対するリハビリテーションのストラテジーが多様になる。

学術交流については、老年医学分野における情報交換の場を設け、今後の共同研究や新たな研究の立案を醸成する機会を支援している。悪液質については、アジアフレイルサルコペニア学会でもシンポジウムが生まれ意見交換が行われた。COVID19の流行がおさまり、現地での会議が行われるようになってきたため、学術交流をさらに活性化するべく、引き続き支援を行っていく。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyahara S, Maeda K, Kawamura K, Matsui Y, Onaka M, Satake S, Arai H.
Concordance in oral frailty five-item checklist and oral hypofunction: Examining their respective characteristics. Arch Gerontol Geriatr. 2024, 118:105305.
- 2) Nagano A, Onaka M, Maeda K, Ueshima J, Shimizu A, Ishida Y, Nagami S, Miyahara S, Nishihara K, Yasuda A, Satake S, Mori N. Prevalence and Characteristics of the Course of Dysphagia in Hospitalized Older Adults. Nutrients. 2023 Oct, 15:15(20):4371.
- 3) Miyahara S, Maeda K, Kawamura K, Matsui Y, Satake S, Arai H, Umegaki H. Association between intrinsic capacity and oral health in older patients in a frailty clinic. Eur Geriatr Med. 2024 Mar.

※発表誌名、巻号・頁・発行年等も記載すること。

2. 学会発表

- 1) Satake S, Jiaqi L, Kinoshita K, Yasuoka M, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H. Association Between Intrinsic Capacity and Adverse Health Outcomes in Japanese Older Outpatients: A 1-year Follow-up Study. ACFS 2023, 2023.10.26-29 (Singapore)
- 2) 佐竹昭介：高齢者の食欲不振の国際調査 ENGAGE の国内調査結果.
第 38 回日本臨床栄養代謝学会, 2023/5/9 (神戸市)
- 3) 宮原周三, 前田圭介, 川村皓生, 松井康素, 佐竹昭介：フレイル外来における視力障害・聴力障害と口腔機能低下の関連. 第 34 回日本老年医学会東海地方会, 2023/10/21 (名古屋市)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし